

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. E. Rügheimer

Gammahydroxybuttersäure in der Intensivtherapie unter besonderer Berücksichtigung des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Klaus Robert Kämmerer
aus Erfurt/Thür.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548222_0073

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. E. Rügheimer

**Gammahydroxybuttersäure
in der Intensivtherapie unter besonderer
Berücksichtigung des Elektrolyt- und
Säure-Basen-Haushaltes**



Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Klaus Robert Kämmerer
aus Erfurt/Thür.

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. E. Rügheimer

Tag der mündlichen Prüfung: 2.3.1977

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I. Einleitung	1
II. Pharmakologie und Toxikologie	5
III. Material und Methodik	10
IV. Ergebnisse	17
A. Klinische Beobachtungen	17
1) Kreislaufparameter	17
2) Nebenwirkungen	22
B. Laboruntersuchungen	24
1) Elektrolyte	24
2) Säure-Basen-Haushalt	30
V. Diskussion	34
VI. Zusammenfassung	38
 Literaturverzeichnis	 40

I. EINLEITUNG

In den letzten Jahren ist es zu einer stetigen Zunahme von beatmeten Patienten auf der Intensivstation gekommen, die zu einem nicht geringen Teil eine ausgeprägte Schocksymptomatik mit labilen Kreislaufverhältnissen aufweisen. Bei fast all diesen Patienten ist eine Sedierung erforderlich. Die wesentlichsten Gründe sind:

1. Patienten sind auch im schwersten Schockzustand oft voll ansprechbar;
2. Beatmungspatienten neigen postoperativ und posttraumatisch ohne Sedierung vermehrt zu Streßulcera;
3. ohne Sedierung wird der Tubus nicht toleriert und
4. es kommt infolge Nichtanpassung an das Beatmungsgerät zur Verschlechterung des ohnehin oft schon verminderten Gasaustausches.

An ein optimales Sedativum auf der Intensivstation sind folgende Forderungen zu stellen:

1. Vollständige Amnesie.
2. Relativ lange Wirkungsdauer (im Gegensatz zur Narkose im Operationssaal).
3. Sichere Elimination trotz oft vorgeschädigter Leber und Niere.

4. Keine Organtoxizität.
5. Keine wesentlichen Kreislaufveränderungen, insbesondere keine Blutdruckdepression sowie Rhythmusstörungen.
6. Keine Veränderungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes.

Auf der von uns betreuten Intensivstation kommen vorwiegend folgende Medikamente zur Anwendung:

Diazepam	= Valium
F e n t a n y l in Kombination mit O r o p e r i d o l	= Thalamonal
Morphin	
Gammahydroxybuttersäure	= Somsanit
Pentobarbital	= Nembutal

Da auf unserer Intensivstation Beatmungspatienten grundsätzlich mit volumenkonstanten Geräten beatmet werden, spielt die Atemdepression keine Rolle, sie ist oft sogar erwünscht.

Durch Thalamonal und Valium ist bei den oft kreislauf labilen Patienten eine stärkere Blutdruckdepression zu erwarten.

Fentanyl und Morphin haben zwar hervorragende analgetische, jedoch nicht so ausgeprägte hypnotische Eigenschaften. Auch sollte man die Gefahr der Sucht nach - wie bei solchen Patienten üblich - hohen Dosen infolge langdauernder Anwendung nicht unterschätzen.

Außerdem wird besonders in der Abdominalchirurgie die hemmende Wirkung der Analgetika vom Morphintyp auf die Darmperistaltik nicht gerne gesehen.

Die oben aufgeführten Forderungen für ein Hypnoticum auf der Intensivstation schien Gammahydroxybuttersäure weitgehend zu erfüllen.

Die chemische Darstellung der Gammahydroxybuttersäure, im folgenden als GHB abgekürzt, gelang SAYTZEFF 1874. 1950 wurde von ROBERTS und Mitarbeitern beträchtliche Mengen Gammaaminobuttersäure (GABA) im Säugetierhirn nachgewiesen. 1955 entdeckte FLOREY, daß diese Substanz eine erregungshemmende Wirkung auf das Zentralnervensystem ausübt und evtl. an der Regelung des Schlaf-Wach-Rhythmus beteiligt sei. Es stellte sich jedoch heraus, daß GABA die Blut-hirnschranke nicht passieren kann (74). Dies bedeutete, daß GABA nur bei lokaler Applikation, d. h. auf der Hirnoberfläche oder intracerebral, nicht aber bei parenteraler Anwendung zur Wirkung kommt. In der Folgezeit wurden von LABORIT, BESSMAN, GERARD, JOUANY und Mitarbeitern nach Derivaten gesucht, die ein ähnliches Wirkprofil bei systemischer Applikation entfalten.

1958 fanden ROBERTS und Mitarbeiter, daß GABA im Gehirn durch eine spezifische Transaminase zu Bernsteinsäurehalbaldehyd und dieser durch eine Dehydrogenase zu Gammahydroxybuttersäure metabolisiert wird. Seit dieser Zeit wurde dieses neue Medikament in den ver-

schiedenen medizinischen Disziplinen eingeführt.

1965 wurde es von STAMM in der Geburtshilfe angewandt. Bei der Sectio caesarea sehen einige Autoren eine der klassischen Indikationen für GHB (6, 47).

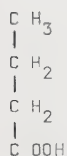
1967 berichtete MADJIDI über seine Erfahrungen mit GHB in der Chirurgie. Da jedoch mit der GHB als Mononarkotikum kein chirurgisches Toleranzstadium zu erreichen ist, muß es mit anderen Analgetika, Inhalationsnarkotika und Relaxantien kombiniert werden, was eine künstliche Beatmung erforderlich macht (50, 73).

1971 gab MALTZAN einen Bericht über die Sedierung von Patienten, mit oder ohne Beatmung, auf der Intensivstation.

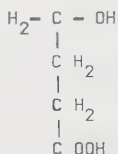
II. PHARMAKOLOGIE UND TOXIKOLOGIE

VON GHB

GHB läßt sich von der Buttersäure durch Hydroxylierung am C₄-Atom ableiten.



Buttersäure



γ-Hydroxybuttersäure

Wir verwendeten das Natriumsalz der GHB. Dieses liegt in wässriger Lösung vor, läßt sich leicht sterilisieren und zeigt eine hohe Stabilität ¹⁾.

Der Metabolismus verläuft letztlich nach der Formel (38):



Untersuchungen an Ratten mit Hilfe von C¹⁴ markierter GHB haben ergeben, daß dieses fast vollständig als CO₂ über die Lunge abgeatmet wird, wobei jedoch die Zeit der Elimination bei verschiedenen Autoren von 2 bis 24 Stunden reicht (51, 50, 77, 40).

¹⁾ registriert als SOMSANIT^R der Firma Dr. Köhler Chemie, Alsbach

Dieser Ausscheidungsmechanismus ist besonders bei unserem Patientengut von Bedeutung, da es sich bei diesen oft um Schockpatienten mit gestörter Nierenfunktion bzw. drohendem Nierenversagen handelt und somit auch für dieses Patientenkollektiv die oben aufgestellte Forderung der sicheren Elimination erfüllt wird.

In dieser Auffassung wurden wir bestärkt durch GHB-Narkosen bei Nierentransplantationen und Haemodialyse unter GHB-Narkose (76, 23).

In Abhängigkeit von der Dosierung hat GHB sedative, hypnotische und narkotische Eigenschaften (25). Eine analgetische Wirkung ist jedoch - wenn überhaupt - nur bei hoher Dosierung (60-90 mg/kg) vorhanden und überdies starken individuellen Schwankungen unterworfen (50, 44, 45, 41, 26, 25).

Bei höherer Dosierung, bis zu 145 mg/kg, kommt es zu keiner wesentlichen Vertiefung des analgetischen Toleranzstadiums, das aber nicht mit dem chirurgischen Toleranzstadium gleichzusetzen ist (9).

Die klinische Wirkungszeit beträgt zwischen 1-2 Stunden (50). Pathologische EEG-Veränderungen wurden jedoch bis zu 18 1/2 Std. nach der Injektion gefunden (9).

Der gleiche Autor fand bei seinen Untersuchungen hirnelektrisch keine Zeichen des natürlichen Schlafes unter GHB-Narkose. Es ist auch kein schlafinduzierendes Mittel. Es wurden sogar Hinweise auf eine subklinische epileptiforme Erregung gefunden.

Dies bestätigen auch tierexperimentelle Untersuchungen an Katzen, bei denen allerdings in hohen Dosen von 700 - 1000 mg/kg GHB epileptiforme EEG-Aktivitäten bis hin zu Grand-Mal-Anfällen ausgelöst werden konnten (80). Auch die Untersuchungen von FRAHM zeigen bei Meerschweinchen eine erhöhte Kampfbereitschaft unter GHB (21).

An weiteren Nebenwirkungen werden extrapyramidale Enthemmungssymptome, die sich klinisch in Dyskinesien in Form von myoklonischen Zuckungen äußern, genannt. Diese Symptome werden durch eine zentrale Erregungssteigerung erklärt, bei jedoch gleichzeitiger Hemmung der Hirnrinde und spinaler Hemmung, so daß sich die motorischen Entäußerungen in Grenzen halten (9). Außerdem wird das aufsteigende aktivierende System des Hirnstamms, die Formatio reticularis, nur gering gehemmt, was die verbleibende Reizansprechbarkeit auch bei tiefer Bewußtlosigkeit erklärt.

Außerdem kann es zu vegetativ-vestibulären Krisen mit Brechreiz, Erbrechen, Nystagmus und Weitwerden der sonst enggestellten Pupillen kommen (9). Diese Erscheinungen werden durch eine zentrale Vagusübererregung hervorgerufen, können aber oft durch Nachinjektion von GHB durchbrochen werden (79).

Übereinstimmend wird festgestellt, daß unter GHB klinisch keine wesentliche Atemdepression auftritt. Es tritt jedoch ein Atem-

frequenzabfall mit auffälliger Vertiefung der Atmung ein (22). Die Empfindlichkeit gegenüber dem Kohlensäurereiz bleibt erhalten. GHB wirkt selbst also nicht meßbar atemdepressiv, potenziert aber die atemdepressorischen Eigenschaften anderer Anästhetika und Analgetika (50, 51).

Ebenfalls Übereinstimmung herrscht über das Herz- und Kreislaufverhalten, das als auffallend stabil beschrieben wird. Das gilt auch für Hypotoniker und Patienten mit schlechten Kreislaufverhältnissen. Eine depressive Wirkung auf das Myokard läßt sich nicht nachweisen (78, 30). Vereinzelt werden deutliche Blutdruckanstiege beschrieben (30, 50), die bei jüngeren Patienten ausgeprägter sind, als bei älteren (78). Gelegentlich tritt eine Bradykardie auf, die teils ohne sonstige EKG-Veränderungen (44), teils mit p-Negativierung (29) oder Verlängerung der Überleitungszeit und Verbreiterung des QRS-Komplexes verbunden ist (16). Diese hemmende Wirkung am Herzen wird mit einer Veränderung der Membranpermeabilität erklärt (22).

Auf die Veränderungen der Membranpermeabilität mit der dadurch verursachten Veränderung des Kationenaustausches werden auch die von einigen Autoren festgestellten Störungen im K a l i u m - H a u s h a l t zurückgeführt. Sowohl qualitativ wie quantitativ liegen hier jedoch sehr unterschiedliche Aussagen vor.

Während einige Autoren keine Änderungen im Elektrolyt- bzw. Kaliumhaushalt feststellen konnten (51, 27, 50), so beschreibt KAHN eine Verminderung des intrazellulären Kaliumgehaltes durch Austritt in den Extrazellularraum. Wieder andere Autoren fanden eine intrazelluläre Kaliumanreicherung und Serumhypokaliämie, die durch eine fixierte Hemmung der Depolarisation erklärt wird (38, 64).

Auch auf unserer Intensivstation hatten wir den Eindruck, daß es - allerdings unter sehr hohen Dosen von über 40 - 50 g GHB/ die - klinisch öfters zu einer hypokaliämischen Alkalose kam.

Dies gab Anlaß zu der folgenden Untersuchung, wobei gleichzeitig besonderes Augenmerk auf die Kreislaufwirkungen unter intensivmedizinischen Bedingungen, sowie auf Nebenwirkungen, insbesondere von seiten des Zentralnervensystems und Vegetativums gerichtet wurde.

III. MATERIAL AND METHODS

1. Material:

Als Patientengut standen uns 36 Patienten von 16 - 74 Jahren auf der Intensivstation zur Verfügung. Davon waren 8 Patienten (22 %) Frauen und 28 Patienten (78 %) Männer. Eine Patienten verstarb 12 Stunden nach der ersten Gabe von GHB an ihrem Schädel-Hirn-Trauma.

Das Krankengut war nicht ausgewählt, mit zwei Einschränkungen:

- 1) Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Epilepsie sowie mit frischem Schädelhirntrauma galt GHB als kontraindiziert, da einige Untersucher unter GHB epileptiforme EEG-Aktivitäten gefunden hatten.
- 2) Patienten mit einer Niereninsuffizienz bei Kreatinin-Werten über 3,0 mg % wurden nicht ausgewertet, da bei diesen Patienten mit einer Kaliumretention gerechnet werden muß, welche die Elektrolytuntersuchungen verfälscht hätte.

Alle Patienten waren bereits intubiert bzw. tracheotomiert und kontrolliert beatmet.

Aufteilung der Patienten nach Krankheiten

Diagnose	Zahl der Patienten	%
Schädel-Hirn-Trauma	3	8
Multitrauma	3	8
Schädel-Hirn-Trauma und Multitrauma	7	19
Ateminsuffizienz durch primäre Erkrankung der Atemwege und Lunge	2	6
Diffuse Peritonitis	10	28
Mediastinitis	2	6
Pankreatitits	2	6
Verbrennung	1	3
Herzklappenersatz	3	8
Zustand nach Massentransfusionen	3	8
zusammen:	36	100

2. Methodik:

Obwohl bei GHB-Anwendung eine zusätzliche Medikation eines Pharmakons mit dämpfender Wirkung auf das reticuläre System des Hirnstammes sinnvoll wäre, wurden unsere Patienten vor der ersten GHB-Gabe bewußt nicht prämediziert, da alle wegen der bereits bestehenden Beatmung sediert waren; 26 Patienten (72 %) hatten sogar innerhalb der letzten 3 Stunden vor Untersuchungsbeginn Diazepam, Fentanyl und Droperidol oder Morphin erhalten. 9 Patienten (25 %) waren schon vorher mit Pancuronium relaxiert.

GHB wurde verabfolgt:

- a) bei psycho-motorischer Unruhe
- b) wenn der Patient den Tubus nicht mehr tolerierte
- c) bei Nichtanpassen an das Beatmungsgerät.

Das Mißverhältnis zwischen guter hypnotischer Wirkung und geringer Analgesie von GHB wurde durch zusätzliche Gabe von Analgetika (Morphin, Pentazocin ¹⁾, Piritramid ²⁾) aufgehoben.

Als Indikator für Schmerzen waren Blutdruckanstieg und Pulsanstieg maßgebend, wenn andere Ursachen dafür ausgeschlossen waren. GHB als Mononarkotikum hatte sich klinisch bei uns nicht bewährt; trotz sehr hoher Dosen von bis zu 57 g/die war die Wirkung oft unzureichend.

1) Pentazocin = Fortral^R

2) Piritramid = Dipidolor^R

Beim Auftreten der vorgenannten Symptome wurde nach Abnahme der Leerwerte GHB langsam (maximal 1 g/min) über einen liegenden Cava-Katheter injiziert, bis der Patient ruhig gestellt war. Die Einleitungsdosis lag dabei zwischen 47,1 mg/kg KG und 98,4 mg/kg KG im Mittel 60,9 mg/kg KG.

Bei der Repetitionsdosis wurde in der Regel die Hälfte der Einleitungsdosis injiziert. Die Gesamtdosis innerhalb 24 Stunden lag zwischen 122 mg/kg/die und 656 mg/kg/die im Mittel 326 mg/kg/die.

Aus beatmungstechnischen Gründen erfolgte bei 12 Patienten (33 %) während des Zeitraumes der Untersuchung eine Relaxation.

Bei der vorliegenden Arbeit interessiert, ob bei derart vorgeschädigten Patienten, wie es das vorliegende Kollektiv von beatmeten Patienten auf der Intensivstation darstellt, ein bestimmtes Hypnoticum *V e r ä n d e r u n g e n* hervorruft, welche therapeutische oder diagnostische Maßnahmen erforderlich machen oder die Anwendung des Mittels einschränken bzw. verbieten.

Dazu wurden folgende Untersuchungen gemacht:

a) Klinische Parameter

Pulsfrequenz und Blutdruck wurden vor sowie 5, 10 und 30 Minuten nach GHB-Gabe registriert.

Zentraler Venendruck wurde vor und 30 Minuten nach GHB-Gabe registriert.

Bei Nebenwirkungen wurde besonderes Augenmerk auf zentralnervöse, vegetative und EKG-Veränderungen gerichtet.

b) Laboruntersuchungen

Dazu wurden jeweils 10 ml Venenblut vor GHB-Gabe sowie 30 Minuten, 2 Stunden und 24 Stunden nach Untersuchungsbeginn entnommen und untersucht.

Es wurden folgende Bestimmungen vorgenommen (in Klammern die in unserem Hause ermittelten Normalwerte):

K^{+} im Plasma	(3,9 bis 5,6 mval/l)	
K^{+} im Erythrozyten	(76 bis 100 mval/l)	- bei 23 von 36 Patienten
Na^{+} im Plasma	(135 bis 152 mval/l)	
Cl^{-} im Plasma	(95 bis 107 mval/l)	

Zu den gleichen Zeitpunkten wurden arterielle Blutgasanalysen durchgeführt mittels des Combi-Analysators U nach Eschweiler. Dabei wurden direkt gemessen:

pH-Wert (potentiometrisch mit einer Glaselektrode)
 pCO_2 (potentiometrisch mit einer kunststoffüberzogenen Glaselektrode)

pO_2 (polarographisch mit einer kunststoffüberzogenen Platinelektrode System Clark, modifiziert als Kugelelektrode von D.W. LÜBBERS und WINDISCH unter technischer Mitwirkung von V. ESCHWEILER).

Die Messungen von pH, pO_2 und pCO_2 folgen nacheinander. Die Meßwerte werden jeweils nach Umschaltung am Meßteil auf der Instrumentenskala direkt in mmHg bzw. pH-Einheiten angezeigt.

Die pH-Elektrode wird geeicht mit zwei Puffern pH = 6,840 und pH = 7,381. Die Eichung von pO_2 und pCO_2 erfolgt mit zwei Eichgasen im unteren und im Normalbereich. Bei extrem hohen O_2 - oder CO_2 -Drucken wurde mit Spezialeichgasen in dem entsprechenden Bereich geeicht. Der Basenüberschuß und Standard-Bicarbonat wurden aus den gemessenen Werten und dem Hämoglobinwert unter Zuhilfenahme des THEWS-Nomogramms errechnet. Bei nicht volloxygeniertem Blut (Sauerstoffsättigungen unter 90 %) wurde eine Korrektur nach der Formel:

$$\frac{1,34 \times Hb (100 - S_{O_2})}{100}$$

angebracht. Da alle Werte bei 37° C gemessen wurden, mußten alle Temperaturänderungen des Patienten nach dem Nomogramm von KELMAN und NUNN korrigiert werden. Die Blutgasanalysen wurden immer in Doppelbestimmungen durchgeführt. Die Sauerstoffsättigungen wurden direkt mit dem Transmissionsoxymeter DSM 1 von der Firma Radiometer bestimmt.

Natrium und Kalium wurden in Doppelbestimmungen mit dem Flammenphotometer Eppendorf bestimmt. Die Chloride mit dem EEL-Chloridmeter von IMA ebenfalls in Doppelbestimmungen gemessen.

Für das Erythrozyten-Kalium benutzten wir die indirekte Methode. Dabei wurde das Blut sofort nach Abnahme mit kaliumfreiem Calciumheparinat ungerinnbar gemacht. Dieses Blut wurde nach gutem Mischen mit Aqua dest. verdünnt. Durch die dabei entstehende Hämolyse wird das gesamte Kalium aus den Erythrozyten frei und das Hämolysat wurde bei der entsprechenden Verdünnung wie Plasma weiterbehandelt. Daraus wurde in 4-fach-Bestimmungen das Kalium in mval/l Vollblut bestimmt. Der Hämatokrit wurde ebenfalls in 4-fach-Bestimmungen ermittelt. Dann wurde das Kalium im Plasma in mval/l Plasma in 2-fach-Bestimmungen gemessen. Aus diesen drei Größen wurde das Kalium in mval/l Erythrozyten errechnet.

IV. E R G E B N I S S E

A. Ergebnisse der klinischen Beobachtungen

1) Kreislaufparameter

Der Blutdruck wurde systolisch und diastolisch vor GHB-Gabe, sowie 5 Min., 10 Min. und 30 Min. danach gemessen.

Eine Änderung des systolischen Blutdrucks von w e n i g e r
a l s 10 mm Hg trat ein:

nach 5 Minuten bei 18 Patienten (50 %)

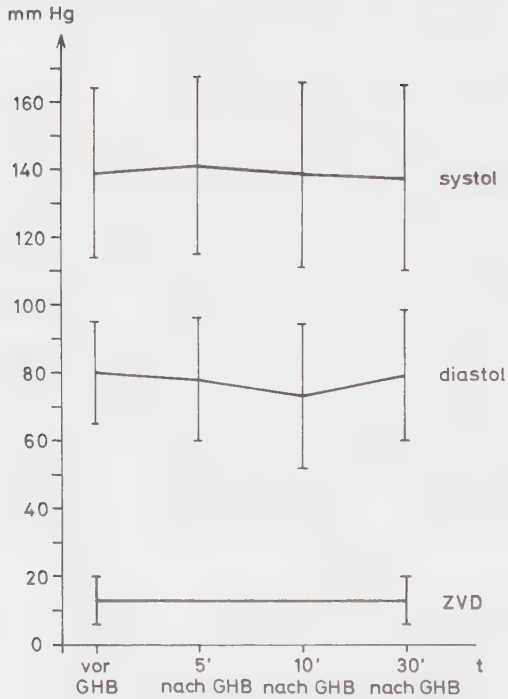
nach 10 Minuten bei 16 Patienten (44 %)

nach 30 Minuten bei 13 Patienten (36 %)

Der größte beobachtete Anstieg betrug 20 mm Hg, der größte Abfall
30 mm Hg.

Im Mittel änderte sich der systolische Blutdruck im Gesamtkollektiv
nur geringfügig (Abb. 1).

Da sich unter den beatmeten Patienten auf der Intensivstation
nicht selten solche mit s c h l e c h t e n K r e i s l a u f -
v e r h ä l t n i s s e n befinden, wurden die Patienten, deren
systolischer Ausgangswert 110 mm Hg oder niedriger war, gesondert
betrachtet. Es wurde nur in einem Fall ein Blutdruckabfall von
100 auf 80 mm Hg gesehen, im Mittel kam es jedoch zu keinem Ab-
sinken des Blutdrucks.



Blutdruckverhalten

vor und nach GHB

(Mittelwerte und Standardabweichungen)

n = 36

Abb. 1

Da vom Hersteller die H y p e r t o n i e als relative Kontra-indikation angegeben wird, wurden auch die Patienten deren systolischer Ausgangswert 160 mm Hg oder höher lag, gesondert betrachtet.

Es handelt sich dabei um 9 Patienten bei denen der systolische Blutdruck zwischen 160 und 190 mm Hg lag, im Mittel 174 mm Hg. Unter GHB stieg zwar bei einem Patienten der systolische Blutdruck von 180 auf 200 mm Hg, im Mittel sank er jedoch von 174 auf 170 mm Hg ab. (Tab. 1)

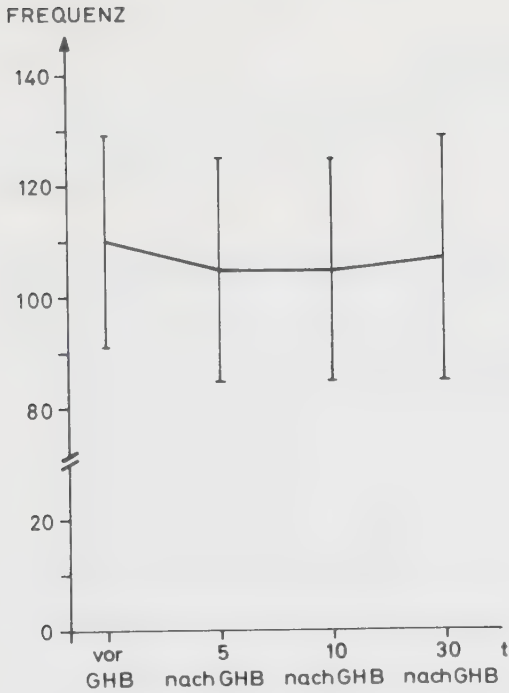
Die d i a s t o l i s c h e n D r u c k e fielen im Mittel nach 10 Minuten von 80 mm Hg auf 73 mm Hg ab und hatten nach 30 Minuten den Ausgangswert fast wieder erreicht.

Der z e n t r a l v e n ö s e D r u c k war nach 30 Minuten gegenüber den Werten vor GHB konstant.

Die P u l s f r e q u e n z zeigte nach 5 Minuten und 10 Minuten einen leichten Abfall, nach 30 Minuten kam es zwar wieder zu einem geringfügigen Anstieg, ohne daß jedoch der Ausgangswert wieder erreicht wurde. In einem Falle fiel die Frequenz von 108 auf 68/Min. (Abb. 2)

	vor G H B	5' nach GHB	10' nach GHB	30' nach GHB
<u>RR systolisch:</u>	$\bar{x} \pm s$			
gesamt	139 $\pm$ 25	141 $\pm$ 26	138 $\pm$ 27	137 $\pm$ 27
Ausgangswert $\leq$ 110 mmHg	100 $\pm$ 10	105 $\pm$ 11,2	100 $\pm$ 15	102 $\pm$ 19
Ausgangswert $\geq$ 160 mmHg	174 $\pm$ 11	172 $\pm$ 19	171 $\pm$ 18	170 $\pm$ 21
<u>RR diastolisch:</u>				
gesamt	80 $\pm$ 15	78 $\pm$ 18	73 $\pm$ 21	79 $\pm$ 19
<u>ZVD</u>	12,8 $\pm$ 6,8			12,6 $\pm$ 7,2
<u>Puls</u>	110 $\pm$ 19	105 $\pm$ 20	105 $\pm$ 20	107 $\pm$ 22

Tab. 1



Pulsfrequenz

vor und nach GHB

(Mittelwerte und Standardabweichungen)

n = 36

Abb. 2

2. Nebenwirkungen von Gammahydroxybuttersäure

a) EKG-Veränderungen:

Alle Patienten, denen GHB appliziert wurde, wurden mittels EKG-Monitor überwacht. Während, sowie die ersten 10 Minuten nach der Injektion, wurde auf EKG-Veränderungen, insbesondere Rhythmusstörungen, geachtet.

In einem Fall kam es bei der ersten Injektion zu einer Sinusbradysykardie von 52 pro Min., die sich auf Atropingabe prompt besserte. Bei den späteren Nachinjektionen traten keine Bradykardien mehr auf.

In einem weiteren Fall wies das EKG eine av-Blockierung III. Grades mit einem Frequenzabfall auf 48 pro Min. auf. Nach Injektion von Orciprenalin trat sofort wieder Sinusrhythmus ein. Da jedoch bei den später erfolgten Nachinjektionen immer wieder av-Überleitungsstörungen auftraten, wurde danach kein GHB mehr verabfolgt. Bei diesem Patienten waren jedoch schon vor der ersten GHB-Gabe supraventrikuläre Extrasystolen aufgetreten; der Serum-Kalium-Wert vor GHB-Gabe betrug 3,50 mval/l.

Im Gegensatz zu den beiden geschilderten Fällen, wurden schon bestehende Rhythmusstörungen durch GHB nicht verstärkt. Zwei Patienten hatten vor GHB-Gabe gehäufte ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen, bei einem Patienten bestand vorher

eine Sinusbradykardie, bei einem anderen Patienten trat eine halbe Stunde vor GHG-Applikation eine paroxysmale Tachykardie auf.

Bei allen Patienten trat nach Injektion von GHG keine Änderung des Rhythmus ein.

b) Nebenwirkungen von Seiten des ZNS und Vegetativums

Extrapyramidale Enthemmungssymptome wurden bei acht Patienten (22 %) registriert. Diese traten vorwiegend als Myokloni, bevorzugt an den Extremitäten, aber auch an der mimischen Muskulatur auf. Diese Symptome waren aber nur in zwei Fällen so stark ausgeprägt, daß zusätzlich kleine Pentobarbital-Dosen gegeben wurden. Danach sistierten die Symptome prompt. Vermehrter Speichelfluß, Schluckbewegungen, Tränensekretion als Zeichen der zentralen Vagusübererregung, traten in vier Fällen (11 %) auf. Erbrechen konnte in keinem Fall beobachtet werden, obwohl die Patienten teilweise über eine Magensonde ernährt wurden.

B. Ergebnisse der Laboruntersuchungen

1) Elektrolyte

Na^+ und Cl^- zeigen nur geringe Veränderungen zwischen den einzelnen Abnahmezeitpunkten. (Abb. 3 und 4).

	vor GHB	30 Min. nach GHB	2 Std. nach GHB	24 Std. nach GHB	
Na^+	142,9 $\pm$ 6,6	142,8 $\pm$ 5,9	142,6 $\pm$ 6,0	142,5 $\pm$ 7,2	mval/l
Cl^-	106,6 $\pm$ 8,1	106,3 $\pm$ 8,0	106,6 $\pm$ 7,6	105,6 $\pm$ 7,3	mval/l

Bei der Untersuchung des P l a s m a - K a l i u m s lagen 18 Patienten (50 %) schon vor der Gabe von GHB mit ihren Ausgangswerten unterhalb der Norm von 3,9 mval/l. Um die täglichen Kaliumverluste auszugleichen, bekamen alle Patienten während des Untersuchungszeitraumes 80 mval K^+ .

Die Mittelwerte zeigen nach 30 Minuten und 2 Stunden keine wesentliche Änderung; nach 24 Stunden kommt es zu einem eindeutigen Abfall. (Abb. 5).

	vor GHB	30 Min. nach GHB	2 Std. nach GHB	24 Std. nach GHB
K^+ i.Pl.	4,04 $\pm$ 0,81	4,06 $\pm$ 0,87	4,03 $\pm$ 1,03	3,77 $\pm$ 0,85

Na^+ i. Serum

vor und nach Gabe von GHB

(Mittelwerte u. Standardabweichungen)

n = 36

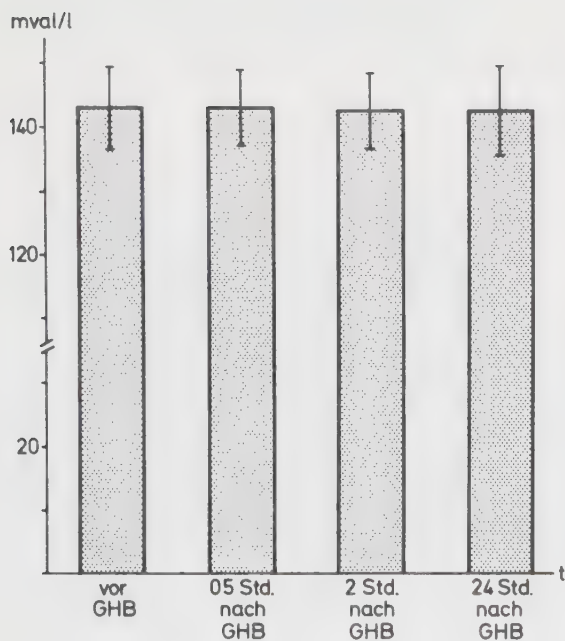


Abb. 3

Cl^- i. Serum

vor und nach Gabe von GHB

(Mittelwerte u. Standardabweichungen)

n = 36

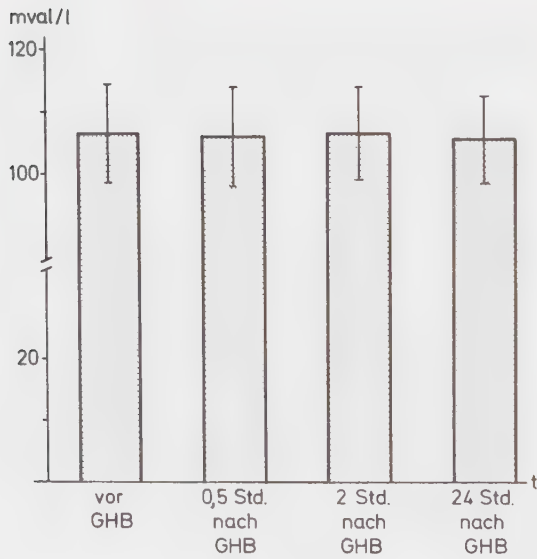


Abb. 4

K⁺ im Serum

vor und nach Gabe von GHB

(Mittelwerte und Standardabweichung

n = 36

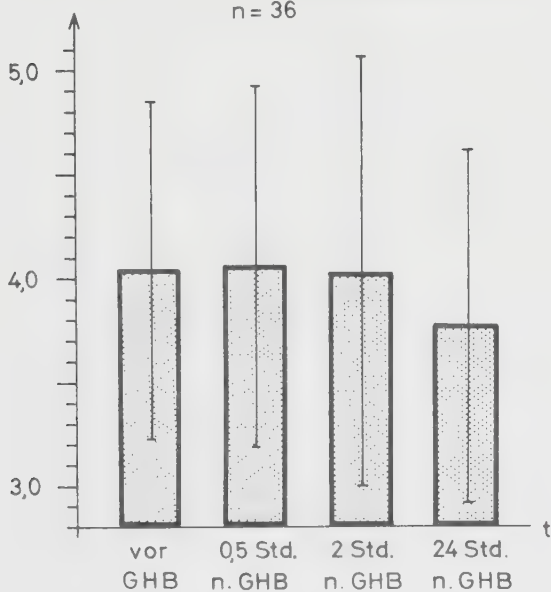


Abb. 5

Bei der Betrachtung der Einzelwerte des Plasmakaliums wurden Änderungen von weniger als 0,4 mval/l als unerheblich, bzw. im Bereich der normalen täglichen Schwankungen angesehen.

Wenn man bei den Werten, die sich um mehr als 0,4 mval/l ändern, Anstieg und Abfall gegenüberstellt, fällt folgendes auf:

Nach 30 Minuten kommen Kaliumanstieg und -abfall gleichhäufig vor. Nach 2 Stunden nimmt die Zahl der Patienten, bei denen der Kaliumwert absinkt, deutlich zu. Nach 24 Stunden kommt es bei nur vier Patienten zu einem Kaliumanstieg, jedoch bei 13 Patienten (36 %) kommt es zu einem Kaliumabfall von mehr als 0,4 mval/l. Bei vier Patienten (11 %) liegt dieser sogar zwischen 0,85 - 1,10 mval/l.

K ⁺ - Änderung (PL) 0,4 mval/l	Anzahl der Patienten		
	30 Min. nach GHB	2 Std. nach GHB	24 Std. nach GHB
Anstieg	3	2	4
Abfall	3	7	13 (4 Pat. >0,85 mval/l)

Bei 23 von 36 Patienten wurde K a l i u m i m
E r y t h r o c y t e n bestimmt.

Die Mittelwerte erweisen sich nach 30 Minuten und nach 2 Stunden
als konstant. Nach 24 Stunden kommt es analog zum Plasmakalium zu
einem, wenn auch geringen Abfall. Im Gegensatz zum Verhalten des
Plasmakaliums liegen aber alle gemessenen Werte im Normbereich
(Abb. 6).

	vor GHB	30 Min. nach GHB	2 Std. nach GHB	24 Std. nach GHB
K ⁺ im Ery	85,2±6,1	85,6±6,6	85,9±6,3	83,6±6,8

Wenn man wieder Kaliumanstieg und -abfall gegenüberstellt und alle
Veränderungen von mehr als 5,0 mval/l registriert, kommt man zu
folgendem Ergebnis:

Gleiches Verhalten nach 30 Minuten und 2 Stunden; nach 24 Stunden
tritt bei 5 Patienten ein Abfall des Kaliumwertes ein, jedoch kein
Patient hat einen Anstieg von mehr als 5,0 mval/l. Der größte
K⁺- Abfall nach 24 Stunden betrug 7,2 mval/l, der größte Anstieg
4,8 mval/l.

K ⁺ - Änderung 5,0 mval/l (Ery)	Anzahl der Patienten		
	30 Min. nach GHB	2 Std. nach GHB	24 Std. nach GHB
Anstieg	1	2	0
Abfall	1	1	5

Bei der Untersuchung des S ä u r e - B a s e n - H a u s h a l t e s wurde besonderes Augenmerk auf Veränderungen im Sinne einer metabolischen Alkalose gerichtet. Zur Beurteilung der metabolischen Veränderungen erwies es sich günstig, daß alle Patienten kontrolliert beatmet waren, und so der CO_2 -Partialdruck relativ konstant gehalten werden konnte.

	vor GHB	30 Min. nach GHB	2 Std. nach GHB	24 Std. nach GHB
pCO_2 (mm Hg)	$36,4 \pm 6,1$	$36,0 \pm 6,4$	$37,1 \pm 5,7$	$37,3 \pm 6,2$

Der pH - W e r t zeigte zwar deutliche individuelle Schwankungen; eine Tendenz in Richtung Acidose oder Alkalose war jedoch nicht zu erkennen.

	vor GHB	30 Min. nach GHB	2 Std. nach GHB	24 Std. nach GHB
p H	$7,48 \pm 0,07$	$7,48 \pm 0,09$	$7,47 \pm 0,09$	$7,48 \pm 0,06$

Kaliumspiegel im Erythrocyten

vor und nach GHB

(Mittelwerte und Standardabweichungen; n=23)

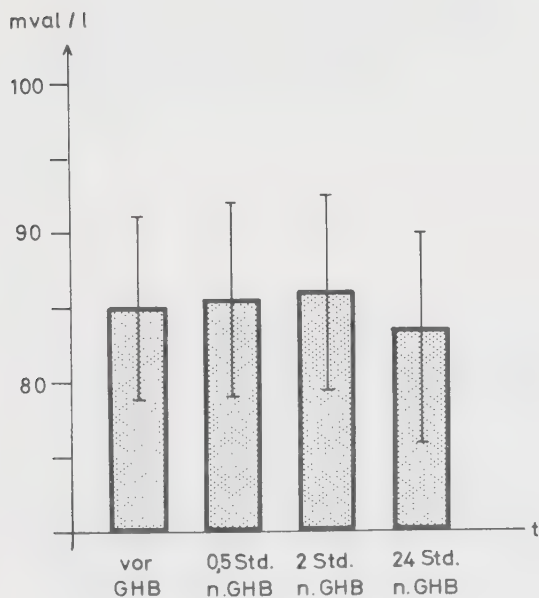


Abb. 6

Zur Qualifizierung der Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt wurde zusätzlich Standard-Bikarbonat herangezogen. Bei der Betrachtung der Mittelwerte kommt es zu einem Anstieg, der am deutlichsten nach einer halben Stunde ausfällt, während die späteren Veränderungen nur noch geringfügig sind (Abb. 7).

	vor GHB	30 Min. nach GHB	2 Std. nach GHB	24 Std. nach GHB
Standard- Bikarbonat (mval/l)	21,0 $\pm$ 3,1	26,9 $\pm$ 3,4	26,8 $\pm$ 3,7	27,3 $\pm$ 3,4

Standard Bicarbonat
vor und nach Gabe von GHB
(Mittelwerte u. Standardabweichungen)
n = 36

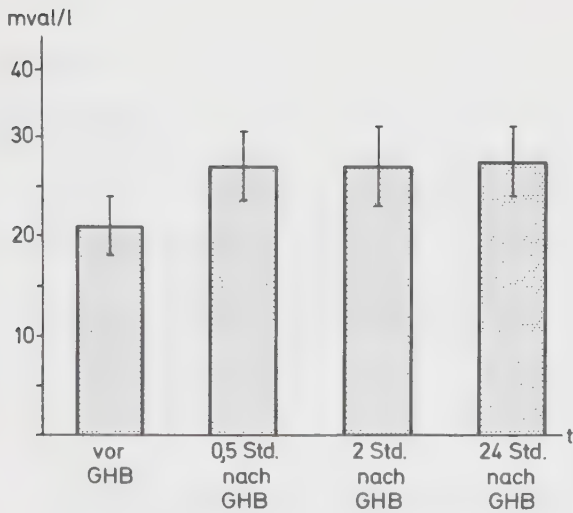


Abb. 7

V. K U S S I O N

Beatmete Patienten müssen sediert werden, um sie psychisch und motorisch ruhig zu stellen. Sie sind selbst im Schock oft voll ansprechbar und die motorische Unruhe erhöht den O_2 -Verbrauch erheblich. Außerdem sind Sedativa zum Tolerieren des Tubus und zum besseren Anpassen an das Beatmungsgerät notwendig. Nicht sedierte Patienten neigen zudem vermehrt zu Streßulcera.

In dieser Arbeit wurde unter klinischen Bedingungen untersucht, ob bei diesen Schwerstkranken, wie es unser Patienten-Kollektiv darstellt, durch Sedierung mit Gammahydroxybuttersäure Veränderungen im Kreislauf oder im Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt auftreten, welche die Anwendung dieses Mittels einschränken oder gezielte therapeutische Maßnahmen erforderlich machen. Dies erschien vor allem deshalb untersuchenswert, weil die Patienten meist über mehrere Tage hohe Dosen von nicht selten mehr als 40 g GHB pro Tag erhalten haben.

In Übereinstimmung mit den meisten Untersuchern konnten wir feststellen, daß sich die Patienten unter GHB auffallend **k r e i s l a u f s t a b i l** verhielten. Das gilt auch für schockierte Patienten mit schlechten Kreislaufverhältnissen. Wir sahen in keinem Fall einen bedrohlichen Blutdruckabfall, der den Einsatz von Vasokonstriktoren gerechtfertigt hätte.

Deutliches Absinken des Blutdrucks bis zu 30 mm Hg (mit Absinken der Pulsfrequenz) kam bei solchen Patienten vor, die vorher ungenügend sediert und sehr unruhig waren. Hier war aber der Blutdruck und Puls vor GHB-Gabe durch Katecholaminausschüttung erhöht.

Bedrohliche Blutdruckanstiege konnten wir ebenfalls nicht feststellen. Das gilt auch für Hypertoniker. Deshalb dürfte die Hypertonie zumindest auf der Intensivstation - hier liegen die Einzeldosen gegenüber der Narkose im OP niedriger - als Kontraindikation nicht von Bedeutung sein.

Das gelegentliche Absinken der Pulsfrequenz, insbesondere das Auftreten eines av-Blocks III. Grades lassen eine kontinuierliche Puls- oder besser EKG-Überwachung geraten erscheinen. Das dürfte besonders bei vorbestehenden Elektrolytstörungen gelten, während vorbestehende Rhythmusstörungen - ausgenommen av-Überleitungsstörungen - keine Kontraindikation zu sein brauchen.

Den Einfluß von Gammahydroxybuttersäure auf den K a l i u m -
s p i e g e l wurde schon verschiedentlich untersucht. Dabei
wurde über Erniedrigung des Plasmakaliums berichtet, sowie Ver-
schiebungen des Kaliumgleichgewichtes zwischen Intracellulär-
raum und Extracellularraum festgestellt. Andere Autoren fanden
keine Änderungen im Elektrolythaushalt.

Wir konnten bei unseren Untersuchungen nach 30 Minuten und 2 Stunden keine wesentlichen Veränderungen der Plasmakaliumwerte feststellen. Nach 24 Stunden kam es jedoch zu einem merklichen Abfall, der bei einigen Patienten sogar 0,85 - 1,10 mval/l betrug.

Als Ursachen kommen dafür grundsätzlich infrage:

1. Plasmaverdünnung
2. Verschiebung des Kaliumgleichgewichtes zwischen Intra- und Extracellulärraum.
3. Gesteigerter renaler und extrarenaler Kaliumverlust.

Bei einer Verdünnung des Serums müßten auch Natrium und Chlor erniedrigt sein. Da diese jedoch unverändert blieben, läßt sich der Verdünnungsmechanismus zur Erklärung nicht heranziehen.

Bei einer K^+ -Verschiebung von Extra- in den Intracellular-raum müßten - trotz aller Vorbehalte gegenüber der Repräsentanz vom Erythrocyten-Kalium als Intracelluläres Kalium - das Kalium im Erythrocyten gegensinnig ansteigen. Da dies aber gleichsinnig abfällt, d. h. nach 24 Stunden ist ebenfalls wie beim Serum-Kalium der tiefste Wert erreicht, ist eine Kaliumverarmung des Gesamtorganismus am wahrscheinlichsten. Dafür spricht auch die leichte Erhöhung des Standard-Bikarbonat als Ausdruck einer Metabolischen Alkalose, denn jede Alkalose führt per Se zu einer erhöhten renalen Ausscheidung von Kalium (SARTORIUS 1964). Ob diese Veränderungen wiederum durch GHB hervorgerufen wurden oder durch hormonale Störungen (z. B. bei Katabolismus oder in der Regenerationsphase nach Operation und Trauma) läßt sich nicht schlüssig beweisen.

Da schon vor GHB-Gabe bei 50 % der Patienten der Serumkaliumwert unter der Norm lag, ist es sogar wahrscheinlich, daß das vorliegende Patientengut auch ohne die Einwirkung von GHB zu vermehrtem Kaliumverlust neigt.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Im Bereich moderner Intensivtherapie ergibt sich immer wieder das Problem, ateminsuffiziente Patienten wirkungsvoll zu sedieren, damit die psychomotorische Unruhe beseitigt wird und der Tubus und die Beatmung toleriert werden; dabei ist in den meisten Fällen die Kompensationsgrenze des Herz-Kreislauf-Systems und anderer Funktionskreise bereits erreicht oder überschritten. Aus dieser Grenzsituation leitet sich die Forderung an ein sedierendes Medikament ab, den Patienten ruhig zu stellen, ohne vitale Funktionssysteme relevant zu beeinflussen.

Wir haben unter diesem Blickwinkel die Gammahydroxybuttersäure untersucht und dabei folgende Parameter registriert:

1. Den sedierenden Effekt
2. Das Kreislaufverhalten
3. Den Elektrolythaushalt
4. Den Säure-Basen-Status
5. Relevante Nebenwirkungen

Diese Untersuchungen ergaben, daß die Gammahydroxybuttersäure im Bereich der Intensivtherapie als reines Sedativum hervorragend geeignet ist; jedoch muß es in der Regel mit einem Analgetikum kombiniert werden. Relevante Auswirkungen auf den Kreislauf wurden nicht beobachtet. Der Säure-Basen-Haushalt

wurde nicht beeinflusst. Bei den Elektrolyten zeigte sich ein leichter Verlust des Gesamtkörperkaliums.

Insgesamt darf aufgrund unserer Untersuchungen die Gamma-hydroxybuttersäure als ein wirkungsvolles Sedativum ohne nennenswerte ungünstige Beeinflussung vitaler Funktionskreise im Bereich der Intensivtherapie bezeichnet werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 BAUR, H.:
Der Wasser- und Elektrolythaushalt des Kranken.
Bd. 65 Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Berlin, Springer 1972
- 2 BELYAKOV, V.A., SINITSIN, L.N., VAULINA, V.A.:
Some aspects of experimental and clinical studies
about sodium gammahydroxybutyrate (engl. Übersetzung)
Vestn. Khir. Grekov. 109, 78-82 (1972)
- 3 BENDA, P. et R. PERLES:
Etude experimentale de l'abaissement de la vigilance
par γ -butyrolactone.
Compt. rend. Acad. Scienc. 251, 1312 (1960)
- 4 BESSERT, J.:
Klinische Erfahrungen mit dem Äthylester der Gammahydro-
xybuttersäure.
Bd. 68 Anästhesie und Wiederbelebung
Berlin: Springer 1973
- 5 BESSMAN, S.P., SKOLINIK, J.S.:
Gammahydroxybutyrate and Gammabutyrolactone:
concentration in rat tissues during anesthesia.
Science 143, 1045-1047 (1964)
- 6 BEYERMANN-URBIG, G.:
Über eine neue Anaesthesieform für die Sectio caesarea.
Anaesthesist 17, 11-13 (1968)

- 7 BRUE, F., LABORIT, H., BARON, C.:
Etude des effets tensionnels immédiats du 4-hydroxybutyrate de Na chez le lapin et de leur modification par l'injection d'hydroquinone.
Revue Agressol. II, 627 (1961)
- 8 BRUE, F., LABORIT, H., BARON, C.:
A propos de l'action du 4-hydroxybutyrate de sodium sur la P.A. chez le lapin.
Hypothese d'une inhibition des barorecepteurs vasculaires.
Rev. Agress. II 635 (1961)
- 9 BUSHART, W.:
Elektrophysiologische und klinisch-neurologische Befunde bei Narkosen mit Gammahydroxybuttersäure.
Bd. 68 Anaesthesie und Wiederbelebung
Berlin, Springer 1963
- 10 CAHN, J., HEROLD, M., BARRE, N.:
Recherches sur la prolongation du temps de fonction du coeur par le 4-hydroxybutyrate de sodium chez la souris curarisée.
Compt. rend.séanc.soc.biol. 155, 2, 257 (1962)
- 11 CURTIS, D.R., PHILLIS, J.W., WATKINS, J.C.:
The depression of spinal neurones gamma-butyric acid and β -alanine.
J.Physiol. (London) 146, 185 (1959)
- 12 DELINEAU, M.A., MERIEL, P.:
Use of gammahydroxybutyrate in obstetrics.
Can. Anesthesiol. 20, 13-37 (1972)

- 13 DRAKONTIDES, A.B., SCHNEIDER, I.A., FUNDERBURK, W.H.:
Some effects of sodium gammahydroxybutyrate on the central nervous system.
J. Pharmacol. Exptl. Therap. 135, 275 (1962)

- 14 DUNDEE, J.W.:
A comparative analysis of intravenous anesthetics.
Anesthesiology 35, 137 - 145 (1971)

- 15 ELLIOT, K.A.C., JASPER, H.H.:
Gamma-Aminobutyric Acid.
Physiol. Rev. 39, 383 (1959)

- 16 FISCHER, K.:
Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von DHB
Fentanyl bzw. Thalamonal auf die elektrische Aktivität
des Herzens.
Neuroleptanalgesie Teil II
Stuttgart, Schattauer 1972

- 17 FISHBEIN, W.N., BESSMAN, S.P.:
Gammahydroxybutyrate, a normal brain metabolite.
Nature (London) 200, 1207 - 1208 (1963)

- 18 FISHBEIN, W.N., BESSMAN, S.P.:
Gammahydroxybutyrate in mammalian brain.
J. Biol. Chem. 239, 357 - 361 (1964)

- 19 FLOREY, E., Mc. LENNAN, H.:
Die Wirkung des Hemmfaktors aus Gehirn und Rückenmark
auf zentrale synaptische Übertragung.
Naturwissenschaften, 42, 51 (1955)

- 20 FLOREY, E., Mc. LENNAN, H.:
The release of an inhibitory substance from mammalian
brain and its effects on peripheral synaptic transmission.
J. Physiol. 129, 384 (1955)
- 21 FRAHM, M.:
Pharmakologische Untersuchungen über Gammahydroxybutter-
säurederivate.
Bd. 68 Anaesthesiologie und Wiederbelebung.
Berlin: Springer 1973
- 22 FRISIUS, H.:
Untersuchungen über die pharmakologischen Wirkungen von
Gammahydroxybuttersäure.
Inaugural-Dissertation
Göttingen 1973
- 23 FUJITA, T.:
Anesthetic management of kidney transplantation.
Jap. J. Anesth. 20, 154-159 (1972)
- 24 GESSLER, U.:
Intra- und extracelluläre Elektrolytveränderungen bei
metabolischer Acidose.
Klin. Wschr. 39, 232 (1961)
- 25 GÜRTNER, Th.:
Praktische Erfahrungen mit Gammahydroxybuttersäure in
Kombination mit Ketamine in der Unfallchirurgie.
Bd. 68 Anaesthesiologie und Wiederbelebung.
Berlin: Springer 1973

- 26 GÜRTNER, Th.:
Diskussionsbeitrag in
Bd. 68 Anaesthesie und Wiederbelebung
Berlin: Springer 1973
- 27 HASENSTEIN, J.:
Diskussionsbeitrag in
Bd. 68 Anaesthesie und Wiederbelebung
Berlin: Springer 1973
- 28 HEROLD, M., KABACOFF, G., CAHN, J.:
Recherches sur la prolongation du temps des fonctions
du coeur par le 4-hydroxybutyrate de sodium chez la
souris curarisée.
Rev. Agress. II 551 (1961)
- 29 HUNTER, A.S., LONG, W.J., RYRIE, C.G.:
An evaluation of gammahydroxybutyric acid in pediatric
practice.
British J. Anesth. 43, 620-628 (1971)
30. JANECEK, P.:
Klinische Erfahrungen mit Gammahydroxybuttersäure bei
Sectio caesarea.
Bd. 68 Anesthesie und Wiederbelebung.
Berlin, Springer 1973
- 31 JOUANY, J.M., GERARD, J., BROUSSOLLE, B., REYNIER, M.,
ORSETTI, A., VERMOUTH, C., BARON, C.:
Pharmacologie comparée des sels de l'acide 4-hydroxybutyrique
et de l'acide butyrique.
Rev. Agress. I, 417 (1960)

- 32 JOUANY, J. M., GERARD, J., LABORIT, H., CARLO, P.:
Action de la butyrolactone en association avec des
composes ammoniogenetiques.
Compt. rend. seanc. soc.biol. 154, 1206 (1961)
- 33 KAHN, J.B.jr., ACHESON, G.H.:
Effects of cardiac glycosides and other lactones and
of certain other compounds, on cation transfer in human
erythrocytes.
J. Pharmacol. exptl. therap. 115, 305 (1955)
- 34 KALOW, W.:
Pharmakogenetics and anesthesia.
Anesthesiology 25, 377-387 (1964)
- 35 KHARKEVICH, D.A.:
Effect of sodium gammahydroxybutyrate on afferent
pathways (engl. Übersetzung).
Pharmacol. Res. Commun. 3, 183-194 (1971)
- 36 KHAVATOVA, E.M., VAULINA, V.A.:
Effect of sodium hydroxybutyrate on energy metabolism
in brain mitochondria under normal conditions and during
circulatory hypoxia.
Vop.Med.Khimii 19, 163-166 (1973)
- 37 KLAUS, W.:
Elektrolytstoffwechsel im Hirngewebe und Beeinflussung
durch Narkose.
Bd. 11 Anaesthesie und Wiederbelebung.
Berlin, Springer 1973

- 38 KÖHLER, F.:
Diskussionsbeitrag in
Bd. 68 Anaesthesie und Wiederbelebung.
Berlin, Springer 1973
- 39 KÖHLER, F.:
Persönliche Mitteilungen
- 40 KALYUTSKAYA, O.D.:
Die Beziehung zwischen dem klinischen Bild der Narkose
und der Konzentration an Gammahydroxybutyrat im Blut
(dtsh. Übersetzung)
Khir. 48, 51-53 (1972)
- 41 KONDRASIN, A.D.:
Einfluß des oxibuttersauren Natrium auf das Schmerz-
empfinden von Mensch und Tieren (dtsh. Übersetzung).
Pharm. Ind. 32, 39 (1970)
- 42 KVASNOI, R.J., KRUGLOV, N.A.:
Der Einfluß des 4-oxybuttersauren Natriums auf die Hemmung
des ZNS bei schmerzhaften Reizungen.
Pharm. Ind. 28, 697 (1966)
- 43 KVASNOI, R., KRUGLOV, N.A.:
Der Einfluß des oxybuttersauren Natriums auf die Vorgänge
der zentralen Hemmung.
Pharm. Ind. 30, 22 (1968)
- 44 LABORIT, H.J., GERARD, M., FABIANI, F.:
Généralités concertant l'étude expérimental et l'emploi
clinique du γ -hydroxybutyrate de Na.
Rev. Agress. I,4, 397(1960)

- 45 LABORIT, H., KIND, A.:
Une utilisation particulière du 4-Hydroxybutyrate de Na.
Rev. Agress. 2, 543 (1961)
- 46 LABORIT, H., LABORIT, G., BARON, C.:
Über die Wirkung verschiedener Analgetika (dtisch. Übersetzung).
Rev. Agress. 2, 403-430 (1968)
- 47 LAGET-CORSIN, L., BAROCHE, I.:
Anesthesia with sodium gammahydroxybutyrate in caesarian section (engl. Übersetzung).
Anesth. Analg. 29, 43-49 (1972)
- 48 LAMARCHE, M., ROYER, R., POUREL, J.:
Etude experimental de l'action de 4-hydroxybutyrate sodium sur les appareils cardiovasculaires et respiratoires du cobaye.
Rev. Agress. 6, 49-54 (1965)
- 49 LAPIN, R.A.:
Der Effekt des Natriumsalzes der Gammahydroxybuttersäure auf die Wirkung narkotischer und nicht narkotischer Analgetika (dtisch. Übersetzung).
Farmakol. Toksikol. 36, 9-11 (1973)
- 50 MADJIDI, A.:
Gammahydroxybuttersäure, ein neues intravenöses Narkotikum.
Der Anaesthesist 16, 6-9 (1967)
- 51 MALTZAN, R.:
Die Gammahydroxybuttersäure in der Intensivpflege.
Anaesthesiologische Informationen 6, 197 (1971)

- 52 MARONGIU, F., HOLTMEIER, H.J., VON KLEIN-WISENBERG, A.:
Zur Bestimmung des Mineralgehaltes in Erythrocyten
Klin. Wschr. 44, 1405-1412 (1966)
- 53 METCALF, D.R., EMDE, R.N., STRIPE, J.T.:
An EEG behavioral study of sodium hydroxybutyrate in
humans.
Electroencephal. clin. Neurophysiol. 20, 506-512 (1966)
- 54 MITROPHANOV, V.S.:
Die experimentelle Auswertung der Toxizität des gamma-
oxybuttersauren Natrium (dtsh. Übersetzung).
Pharm. Ind. 26, 764 (1964)
- 55 MUSINU, C., ARNONE, M.:
Behaviour of blood coagulation during ear, nose and
throat interventions under anesthesia with gammahydroxy-
butyrate.
Arch. Ital. Otol. 77, 295 - 303 (1966)
- 56 NIRENBERG, M.W., JAKOBY, W.B.:
Enzymatic utilization of γ -hydroxybutyric acid.
J. biol. chem. 235, 954 (1960)
- 57 OSTROVSKAYA, R.U.:
Influence of sodium gammahydroxybutyrate on the metabolism
of lactate and pyruvate during hypoxia (engl. Übersetzung).
Byull. Eksper. Biol. Med. 67, 36-38 (1969)
- 58 OYAMA, T.:
Anesthetic management of endocrine disease.
Bd. 75 Anaesthesia und Wiederbelebung
Berlin : Springer 1973

- 59 QUADRECK, G.:
Gammabutyrolacton
Dtsch. Med. Wschr. 90, 403-404 (1965)
- 60 REISSIGL, H.:
Praxis der Flüssigkeitstherapie.
München-Berlin: Urban und Schwarzenberg 1965
- 61 RITTMAYER, P.:
Bericht über das "Kolloquium über experimentelle und
klinische Erfahrungen mit Gammahydroxybuttersäure"
in Hamburg-Eppendorf.
Anaesthesist 20, 330-332 (1971)
- 62 ROBERTS, E.:
Formation and utilization of γ -aminobutyric acid in brain.
Progress in Neurology I, 11 (1956)
- 63 ROBERTS, E., BAXTER, C.:
Metabolic studies of gamma-aminobutyric acid.
Neurology 8, Suppl. 1, 77 (1958)
- 64 ROOS, D.:
Diskussionsbeitrag in
Bd. 68 Anaesthesie und Wiederbelebung.
Berlin: Springer 1973
- 65 SACHKOV, V.I.:
Der Einfluß eines neuen Nicht-Inhalationsnarkotikums
auf den Verlauf akuten Sauerstoffmangels. Eine experi-
mentelle Studie (dtsh. Übersetzung).
Eksp. Khir. Anesthesiol. 1969, 64-67

- 66 SANCHEZ-HERNANDEZ, J.A., BISTENI, A., SANCHEZ-MANZANO, S.:
Experimental study of the effect of Gamma-OH on arterial
tension and on infarkts in dogs (engl. Übersetzung).
Ann. Anesth. Frans. 7, 563-567 (1966)
- 67 SCHÄFER, H.:
Einwirkungen von Narkose und Operationstrauma auf Wasser-
und Mineralhaushalt.
Anaesthesist 7, 164-166 (1958)
- 68 SCHORER, R.:
Kreislaufwirkungen intravenöser Narkotika.
Bd. 80 Anaesthesie und Wiederbelebung
Berlin: Springer 1974
- 69 SEREBRYAKOV, L.A.:
Einfluß von Natrium-gamma-hydroxybutyrat auf die Wirkung
von Narkotika (dtsch. Übersetzung).
Angew. Chemie 77, 60 (1965)
- 70 SMITH, I., BEVERIDGE, M.E., WYLLIE, A.M.:
4-Hydroxybutyrate narcosis for opthalmic surgery.
Brit. J. Ophthalm. 56, 429-435 (1972)
- 71 STAIB, I.:
Messung und Berechnung des intracellulären Kaliums in
Kalium-Magnesium-Aspartat.
Stuttgart, Schattauer 1970
- 72 STAMM, H.:
Die allgemeine Geburtsanaesthesie mit 4-Hydroxybuttersäure.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 25, 33-37 (1965)

- 73 SZANTO, I. NAGY, G., STREHLINGER, L.:
Première utilisation du 4-hydroxybutyrate de Natrium en
chirurgie infantile.
Rev. Agress. 6, 215-221 (1965)
- 74 VAN GELDER, N.M., ELLIOTT, K.A.C.:
Disposition of γ -aminobutyric acid administered to animals.
J. Neurochem. 3, 139 (1958)
- 75 VIRTUE, R.W., LUND, L.O., BECKWITT, H.J.:
Cardiovasculaire reactions to gammahydroxybutyrate in man.
Cand. Anaesth. Soc. J. 13, 119 - 123 (1966)
- 76 VLADYKA, A.S.:
Anesthesia during hemodialysis in acute kidney failure
(engl. Übersetzung).
Eksper. Khir. Anesthesiol. 18, 68-69 (1973)
- 77 WALKENSTEIN, S.S., WISER, R., GUDMUNDSEN, C., KIMMEL, H.:
Metabolism of gammahydroxybutyric acid.
Bioch. Biophys. Acta 86, 640-642 (1964)
- 78 WILSKE, J.:
Erfahrungen mit Gammahydroxybuttersäure bei Operationen
zur Gewinnung von Material für die histologische Schnell-
schnittuntersuchung.
Bd. 68 Anaesthesie und Wiederbelebung.
Berlin, Springer 1973
- 79 WILSKE, J.:
Diskussionsbeitrag in
Bd. 68 Anaesthesie und Wiederbelebung.
Berlin, Springer 1973

- 80 WINTERS, W.D., SPOONER, C.E.:
A neurophysiological comparison of Alpha-Chloralose
with Gammy-Hydroxybutyrate in cats.
Electroencph.clin. Neurophysiol. 20, 83-90 (1966)
- 81 WINTERS, W.D., SPOONER, C.E.:
Various seizure activities following gamma-hydroxybutyrate.
Int. I. Neuropharmacol 4, 197-200 (1965)
- 82 YAMADA, Y., YAMAMOTO, Y., FUJIKI, A., HISHIKAWA, Y.,
KANEKO, Z.:
Effect of butyrolactone and gamma-hydroxybutyrate in the
EEG and sleep cycle in man.
Electroencph. clin. Neurophysiol. 22 563-564 (1967)

LEBENS L A U F

Am 29. 4. 1939 wurde ich, Klaus Robert Kämmerer als Sohn des Elektrokaufmanns Dr. Robert Kämmerer und seiner Ehefrau Margret Kämmerer geborene Ferntheil in Erfurt/Thüringen geboren.

Am 29. 5. 1957 legte ich die Reifeprüfung nach dem Besuch der Grundschule und der Oberschule in Erfurt ab.

Es folgte ein praktisches Jahr an der Universitätsklinik in Jena.

Danach siedelte ich 1958 in die Bundesrepublik Deutschland über.

Nachdem ich noch 1958 die Ergänzungsprüfung zum Abitur bestanden hatte, studierte ich von 1959 bis 1965 in Erlangen und Gießen.

Dort legte ich am 10. Februar 1966 die ärztliche Prüfung ab.

Von 1966 bis 1968 erfolgte die Medizinalassistentenzeit in Bad Wildungen, Bremen und Siegen.

Von 1968 bis 1969 war ich Assistenzarzt auf der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Siegen und vom 1. 1. 1970 bis 28. 2. 1973 auf der Anaesthesieabteilung im gleichen Hause.

Seit dem 1. 3. 1973 bin ich als Assistenzarzt im Institut für Anaesthesiologie der Universität Erlangen-Nürnberg tätig.

Erlangen, im März 1977

Klaus Robert Kämmerer

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30

Tel. 09131-26197